

## **Verfahren zur Katalysator-freien Herstellung von Cyanophenolen aus Methoxybenzonitrilen**

### **Beschreibung**

5

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Katalysator-freien Herstellung von Cyanophenolen.

Ein gängiges, technisch etabliertes und in der Literatur [K. Weissermel, H.-J. Arpe, Industrielle organische Chemie, 3. überarbeitete und erweiterte Auflage, VCH Weinheim, 1988, S.376] eingehend beschriebenes Verfahren zur Herstellung von Phenolen ist die bekannte Umwandlung eines Isopropylaromaten mit Sauerstoff und die nachfolgende Umwandlung zum Phenol und Aceton (Hocksche Phenolsynthese). Nachteilig an diesem Verfahren ist der äquimolare Anfall von Aceton und der hohe Verbrauch von Propen zur Herstellung des Isopropylaromaten. Außerdem sind beliebig substituierte Cyanphenole mit diesem Verfahren nicht darstellbar.

Bei dem schon klassischen Verfahren [K. Weissermel, H.-J. Arpe, Industrielle organische Chemie, 3. überarbeitete und erweiterte Auflage, VCH Weinheim, 1988, S.370] zur Herstellung von Phenolen aus Benzolsulfonsäuren fallen große Mengen an Salzen ( $\text{Na}_2\text{SO}_3$ ,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) als Koppelprodukt an, so dass das Verfahren aus Umweltgründen in der westlichen Welt nicht mehr verwendet werden kann.

25

Auch die Herstellung von Phenolen aus Chloraromaten mittels NaOH ist aus der Literatur bekannt und technisch realisiert [K. Weissermel, H.-J. Arpe, Industrielle organische Chemie, 3. überarbeitete und erweiterte Auflage, VCH Weinheim, 1988, S.372], wobei vor allem die notwendigen z. T. drastischen Reaktionsbedingungen und besonders die Temperaturen über 360 °C als nachteilig gelten. Eine Übertragung auf substituierte Phenole, wie z. B.

30

Literaturbekannt ist auch die Ammonoxidation von Methylphenolen zu den entsprechenden Cyanphenolen [M. V. Landau et al., Applied Catalysis, A: General (2001), 208(1,2), 21-34; A. Martin et al., J. Prakt. Chem. (1990), 332(4), 551-6; H. Bruins Slot, DE 20 37 945], was aber in nur sehr bescheidenen Ausbeuten gelingt. Nachteilig an diesen Verfahren ist neben der niedrigen Ausbeute der hohe Aufwand für die technische Synthese. Gleiches gilt für den Aufbau der Nitril-Funktion aus einer Benzoesäure und Ammoniak oder aus einem Ester und Ammoniak, gemäß nachfolgender Literaturstellen [R. Ueno et al., EP 74 116; M. Araki et al., JP 53040737; R. Perron, FR 2 332 261; G. Bakassian, M. Lefort, DE 22 05 360; H. Eilingsfeld, E. Schaffner, DE 20 20 866; T. Ichii et al., JP 43029944].

Der Literatur sind auch Hinweise auf die Etherspaltung zur Bildung von Phenolen zu entnehmen [P. R. Brooks et al., Journal of Organic Chemistry (1999), 64(26), 9719-9721]. Bei diesem Verfahren gelten insbesondere die stöchiometrische Verwendung der teuren Rohstoffe Bortrichlorid und der Einsatz grosser Mengen n-Butylammoniumiodid als nachteilig.

Auch Systeme, die speziell zur Spaltung von Allylethern entwickelt wurden, sind im vorliegenden Zusammenhang beschrieben. Hierzu können Systeme aus  $\text{CeCl}_3$  und NaI eingesetzt werden [R. M. Thomas et al., Tetrahedron Letters (1999), 40(40), 7293-7294] oder  $\text{NaBH}_4$  [R. M. Thomas et al., Tetrahedron Lett. (1997), 38(26), 4721-4724], oder aber elektrochemische Verfahren [D. Franco et al., Tetrahedron Lett. (1999), 40(31), 5685-5688; A. Yasuhara et al., J. Org. Chem. (1999), 64(11), 4211-4213; K. Fujimoto et al., Tetrahedron (1996), 52(11), 3889-96; S. Olivero et al., J. Chem. Soc., Chem. Commun. (1995), (24), 2497-8]. Die letztgenannten Verfahrensvariante ist aber teuer und sie bedarf stets des Einsatzes von Schwermetallen, außerdem ist diese Verfahrensvariante ausschließlich auf die aufwändig zu synthetisierenden Allylether beschränkt.

Die Herstellung von Nitrophenolen aus Nitroaromaten durch Substitution von Wasserstoff mit Hydroperoxidanionen und in Gegenwart von starken Basen ist zwar ein sehr interessantes Verfahren, aber leider beschränkt auf Nitroaromaten; zudem ist der Einsatz von flüssigem Ammoniak und von leicht zersetzbaren und somit gefährlichen Hydroperoxiden notwendig [M. Makosza et al., J. Org. Chem. 1998, 63, 4199-4208]. Zur Herstellung von Cyanphenolen muss die Nitrogruppe aufwändig in eine Cyanogruppe überführt werden.

10 T. Senba und K. Sakano (JP 09023893) sowie H. Semba et al. beschreiben die enzymatische Synthese von Phenolen [Appl. Microbiol. Biotechnol. 1996, 46, 432-437]. Durch die geringen Raumzeitausbeuten und die langen Reaktionsdauern kann dieses Verfahren aber nicht wirtschaftlich genutzt werden.

15

Seit langem bekannt ist auch die Synthese von Phenolen aus Anilinen durch Diazotierung und Zersetzung der Diazoniumverbindung in Gegenwart von Metallen, besonders Cu-Salzen. Auch wenn mit neueren Arbeiten versucht wurde, das Verfahren zu optimieren [B. C. Gilbert et al., EP 596 684], so führt die Route dennoch stets über eine schwierig zu handhabende Diazoniumverbindung.

20

Gemäß S. Prouilhac-Cros, et al. würde die Herstellung von Phenolen aus Arylsilanen mit  $H_2O_2$  und stöchiometrischen Mengen Fluorid zu Phenole in guten Ausbeuten führen [Bull. Soc. Chim. Fr. 1995, 132, 513-16]. Das benötigte Arylsilan steht jedoch nicht ausreichend in technischen Mengen zur Verfügung.

25

Die Synthese von Phenolen aus Arylmethylethern mit Ethanthiolaten ist auf Laboranwendungen beschränkt [J. A. Dodge et al., J. Org. Chem. 1995, 60, 739-41]. Für technische Synthesen ist die Reaktion deshalb ungeeignet, da toxische und übelriechende Schwefelverbindungen anfallen.

30

- 5 -

Die Spaltung von Arylmethylethern mit dem System FeO/Eisessig/Sauerstoff ist ebenfalls beschrieben [A. F. Duprat et al., J. Mol. Catal. 1992, 77]. Dieses Verfahren ist auf besonders aktivierte Aromaten beschränkt und ergibt die gewünschten Produkte nur in geringen bis sehr geringen Ausbeuten. Nur geringfügig bessere Ausbeuten bei der Spaltung von Arylmethylethern erhält man mit AlCl<sub>3</sub>/NaCl [G. Adamska, et al., Biul. Wojsk. Akad. Tech. 1980, 29, 93-99]. Die dabei entstehenden grossen Mengen an anorganischem Abfall erlauben keine technische Anwendung des Verfahrens. Auch das in der Literatur beschriebene System AlCl<sub>3</sub>/Ni zur Spaltung dieser Ether bietet keinerlei Vorteile, da Temperaturen über 240 °C und lange Reaktionszeiten erforderlich sind [H. Kashiwagi, S. Enomoto, Yakugaku Zasshi 1980, 100, 668-71].

Ein sehr aufwändiges Verfahren zur Spaltung Arylmethylethern und zur Herstellung von Hydroxybenzonnitril ist die Ummethylierung (bspw. FR 1 565 812), gemäß dem die Umsetzung von Methoxybenzonnitril mit dem Na-Salz des Kresols zum Na-Salz von Hydroxybenzonnitril und Methoxykresol bei Temperaturen über 200 °C erfolgt. Dieses Verfahren liefert große Abfallmengen und ist in seiner Durchführung sehr aufwändig. Zwar stellen die Arylmethylether prinzipiell gut geeignete Rohstoffe dar, jedoch gestaltet sich die Spaltung des Ethers als sehr schwierig; alternative Spaltungsverfahren stehen nicht zur Verfügung.

US-A-3,567,758 beschreibt ein Verfahren zur Herstellung von 4-Alkoxybenzonnitrilen, wobei jedoch keine Alkoholate eingesetzt werden, sondern Natrium-4-Methylphenoxid (Natrium-Phenolat).

Alkoholate wurden zwar bereits zur Synthese von Phenolen verwendet (siehe z.B. Testaferri et al., The Reaction of Unactivated Aryl Halides with Sodium Methoxide in HMPA, Tetrahedron 39, 1, 193 – 197 (1983)). Diese Publikation befasst sich jedoch in keiner Weise mit der Herstellung von Cyanophenolen.

- 5a -

GB 1,065,936 aus dem Jahre 1967 offenbart ein Verfahren zur Herstellung von 4-Hydroxybenzonitril durch Reagieren von Anisinsäure mit einem Nitril.

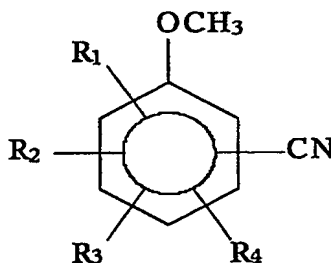
5 EP 0 421 385 offenbart ein Verfahren zur Herstellung von Hydroxyneophyl-m-phenoxybenzylether unter Verwendung eines niederen Alkoxids. Auch hier sind jedoch keine Hinweise auf die Herstellung von Cyanophenolen gegeben.

10 Zwar führen alle genannten Verfahren zu den gewünschten Produkten und sie wurden auch bereits für eine große Anzahl unterschiedlichster Anwendungen erfolgreich eingesetzt. Alle diese Verfahren zur Herstellung von Phenolen und speziell von Cyanophenol haben jedoch den Nachteil, dass sie sehr aufwändig in der Durchführung sind, dass teure Rohstoffe eingesetzt werden müssen, dass große Mengen Abfall entstehen oder dass  
15 die Ausbeute nur sehr gering ist.

- 6 -

Für die vorliegende Erfindung hat sich daher die Aufgabe gestellt, ein Verfahren zur Katalysator-freien Herstellung von Cyanophenolen zu entwickeln, das die umweltfreundliche und abfallarme Herstellung des gewünschten Produktes mit günstigen Rohstoffen in hohen Ausbeuten erlaubt. Dabei soll insbesondere auf die Verwendung von Schwermetallen, wie beispielsweise beim Einsatz von Metallen als Katalysator üblich, verzichtet werden.

Gelöst wurde diese Aufgabe mit einem entsprechendem Verfahren, bei dem ein substituiertes Methoxybenzonitril der allgemeinen Formel (I)



worin  
15 R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> und R<sub>4</sub> unabhängig voneinander Wasserstoff, eine C<sub>1-10</sub>-Alkyl-, C<sub>2-8</sub>-Alkoxy-, Aryl-, eine Phenoxy- oder eine weitere Nitrilgruppe bedeuten, mit einem Alkalialkoholat bei Temperaturen zwischen 80 und 230 °C umgesetzt wird.

20 Überraschenderweise zeigte sich, dass nicht nur wie angestrebt auf Katalysatoren zur Durchführung der Reaktion vollständig verzichtet werden kann, und dass die Cyanophenole in sehr guten Ausbeuten und Reinheiten erhalten werden, sondern dass damit ein relativ einfach auszuführendes  
25 Verfahren zur Verfügung steht, das ohne Probleme im großtechnischen Umfang ohne den Anfall von Nebenprodukten ausgeführt werden kann.

Die Auswahl der aromatischen Rohstoffe ist nicht nur auf einfache Methoxybenzonitrile beschränkt, sondern umfasst vielmehr auch substituierte Methoxybenzonitrile, wobei insbesondere Di-, Tri-, Tetra- oder Pentamethoxybenzonitrile geeignet sind.

5

Als bevorzugte Alkalialkoholat-Komponente sind Methanolate und darunter insbesondere das Natriummethanolat anzusehen.

Das erfindungsgemäße Verfahren ist innerhalb eines relativ breiten  
10 Temperaturbereiches durchführbar. Dabei haben sich aber Reaktionstemperaturen als besonders geeignet erwiesen, die zwischen 120 und 200 °C und ganz besonders bevorzugt zwischen 140 und 180 °C liegen.

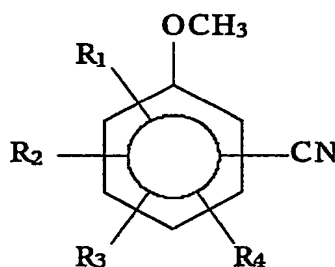
Typischerweise gelingt die Reaktion am Besten, wenn das molare Verhältnis  
15 der Methoxybenzonitril-Komponente zur Alkalialkoholat-Komponente 1 : 0,5 bis 1,5 und besonders bevorzugt 1 : 1,0 bis 1,1 beträgt.

Üblicherweise gelingt das vorliegende Verfahren auch ohne die Gegenwart eines Lösemittels. Allerdings sieht die vorliegende Erfindung auch den  
20 Einsatz eines geeigneten Lösemittels vor, wobei dann sowohl polare wie auch unpolare Lösemittel eingesetzt werden können. Besonders bevorzugt werden C<sub>1-6</sub>-Alkohole, wie z. B. Methanol, und/oder ein Lösemittel der Reihe Tetrahydrofuran, Benzol, Toluol, Xylol und Methyl-tert.-butylether. Insbesondere eignet sich aus praktischen Gründen und aus Kostengründen  
25 die Verwendung von einfachen Alkoholen, wie z. B. Methanol.

Die bevorzugte Reaktion wird üblicherweise durchgeführt, indem die Alkoholat-Komponente in einem Alkohol (beispielsweise Natriummethanolat in Methanol) vorgelegt, anschließend die Methoxybenzonitril-Komponente  
30 zugegeben wird, was bevorzugt unter Rühren erfolgt; vorzugsweise sollte dies in einem Autoklaven erfolgen, wobei auf die benötigte

**Ansprüche**

- 5 1. Verfahren zur Katalysator-freien Herstellung von Cyanophenolen aus Methoxybenzonitrilen, dadurch gekennzeichnet, dass ein substituiertes Methoxybenzonitril der allgemeinen Formel (I)



10

worin

 $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  und  $R_4$ 

unabhängig voneinander Wasserstoff,  
eine  $C_{1-10}$ -Alkyl-,  $C_{2-8}$ -Alkoxy-, Aryl-,  
eine Phenoxy- oder eine weitere Nitril-  
gruppe

15

bedeuten,

mit einem Alkalialkoholat bei Temperaturen zwischen 80 und  
230 °C umgesetzt wird.

- 20 2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass als Methoxybenzonitril-Komponente Di-, Tri-, Tetra- oder Pentamethoxybenzonitrile eingesetzt werden.
3. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 oder 2, dadurch  
gekennzeichnet, dass als Alkalialkoholat ein Methanolat, besonders  
25 bevorzugt das Natriummethanolat, verwendet wird.



- 12 -

4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass es bei Temperaturen zwischen 120 und 200 °C und besonders bevorzugt zwischen 140 und 180 °C durchgeführt wird.
5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass das molare Verhältnis der Methoxybenzonnitril-Komponente zur Alkalialkoholat-Komponente 1 : 0,5 bis 1,5 und besonders bevorzugt 1 : 1,0 bis 1,1 beträgt.
6. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass es in Gegenwart eines polaren und/oder unpolaren Lösemittels, besonders bevorzugt in Gegenwart eines C<sub>1-6</sub>-Alkohols, wie z. B. Methanol, und/oder eines Lösemittels der Reihe Tetrahydrofuran, Benzol, Toluol, Xylol und Methyl-tert.-butylether durchgeführt wird.
7. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass die Alkoholat-Komponente in einem Alkohol vorgelegt wird, dann die Methoxybenzonnitril-Komponente zugegeben und bevorzugt unter Rühren erhitzt wird, was besonders bevorzugt in einem Autoklaven erfolgt.
8. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass die Methoxybenzonnitril-Komponente durch Ammonoxidation eines Methoxytoluols und in Gegenwart von Ammoniak und (Luft-)Sauerstoff hergestellt wurde.
9. Verfahren nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass die Methoxybenzonnitril-Komponente direkt ohne Isolierung nach der Ammonoxidation weiter umgesetzt wird.